

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN AM
4. DEZEMBER 1934

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr 606 497

KLASSE 12 p GRUPPE 1 10

I 45675 IVa/12p

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 15. November 1934

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt a. M.*)

Verfahren zur Darstellung von Diaminochinolinreste enthaltenden Cyanurverbindungen

Patentiert im Deutschen Reiche vom 5. November 1932 ab

Durch das Patent 591 480 ist die Darstellung von primären und sekundären Py-Bz-Diaminochinolinen sowie deren in der Bz-Aminogruppe mit ein- oder zweibasischen Säuren acylierten Abkömmlingen geschützt, die sich besonders durch ihre baktericide Wirkung in vitro und in vivo auszeichnen.

Es wurde nun gefunden, daß man zu neuen Verbindungen gelangen kann, die neben den wertvollen Eigenschaften der in dem Patent 591 480 bereits beschriebenen, sich noch durch Wirksamkeit bei Protozoenerkrankungen auszeichnen, wenn man Cyanurhalogenid mit primären oder sekundären Py-Bz-Diaminochinolinen, Ammoniak, primären oder sekundären Aminen und Hydroxyl oder Alkoxyd austauschenden Mitteln in beliebiger Auswahl und Reihenfolge umsetzt, jedoch so, daß mindestens einmal ein Py-Bz-Diaminochinolin zur Einwirkung gelangt, oder daß man in den Pyridinkern eines Bz-Aminochinolins, dessen Bz-Aminogruppe durch einen Cyanurstrest substituiert ist, nach den üblichen Methoden eine Aminogruppe einführt. Da bekanntlich die dreibasische Cyanursäure ihre Säurewirkung

stufenweise ausüben kann, so hat man die Möglichkeit, neben einem Py-Aminochinolylaminrest noch andere Gruppen, wie Hydroxyl, Alkoxy, primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppen usw., in den Cyanurring einzuführen. Zweckmäßig geht man von Cyanurchlorid aus und ersetzt darin die Chloratome ganz oder teilweise in beliebiger Auswahl und Reihenfolge durch die erwähnten Reste, jedoch mindestens ein Chloratom durch einen Py-Aminochinolylaminrest.

Beispiel 1

(2-Methyl-4-aminochinolyl-6)-dichlor-
cyanuramid

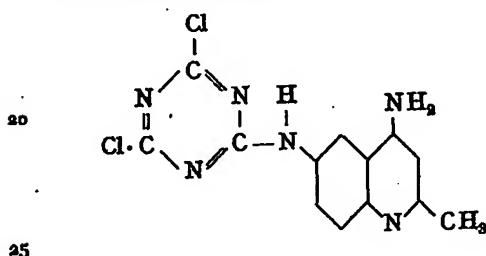
10,5 g 4,6-Diaminochinolindbase (Patent 591 480, Beispiel 1), gelöst in 60 ccm Eisessig, werden bei 10 bis 15° unter Röhren langsam in eine Lösung von 12 g Cyanurchlorid in 100 ccm Eisessig eingegossen. Dabei bildet sich das Hydrochlorid des (2-Methyl-4-aminochinolyl-6)-dichlorcyanuramids als

* Von dem Patentsucher ist als der Erfinder angegeben worden:

Dr. Heinrich Jensch in Frankfurt a. M.-Höchst.

farbloser Niederschlag, der abgesaugt und mit Eisessig und Äther gewaschen wird, in einer Menge von 20 g. Die Verbindung erleidet beim Erhitzen bis 300° außer einer schwachen 5 Rotfärbung keine Veränderung. Oberhalb 100° gibt sie Essigsäure ab. Sie löst sich leicht in Wasser; Natriumcarbonat fällt aus dieser Lösung die Base als Gallerie.

Die gleiche Verbindung wird als Hydrochlorid auch erhalten, wenn man 1 Mol des 10 Diaminochinolins in Aceton gelöst bei etwa 0° zu der ätherischen Lösung von 1 Mol Cyanurchlorid gibt. Die Ausbeute entspricht fast der Theorie. Das Produkt besitzt die 15 folgende Konstitution

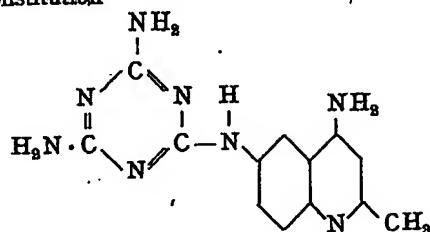


Beispiel 2

2-Methyl-4-aminoquinolyl-6-melamine

30 10 g (2-Methyl-4-aminoquinolyl-6)-dichlorcyanuramidhydrochlorid (Beispiel 1) werden mit 50 ccm alkoholischem Ammoniak 3 Stunden auf 120 bis 125° erhitzt. Danach wird der Rohrinhalt zur Trockne verdampft. Der 35 Rückstand, der offenbar ein salzaures Salz des gebildeten 2-Methyl-4-aminoquinolyl-6-melamins darstellt, wird in heißem Wasser aufgenommen und heiß mit etwa dem gleichen Volumen gesättigter Natriumchloridlösung ver- 40 setzt. Beim Erkalten scheidet sich das salzaure Salz aus, das abgesaugt, mit wenig wässrigem Aceton und darauf mit reinem Aceton gewaschen wird. Ausbeute 6 g. Das Salz löst sich leicht in Wasser mit neutraler 45 Reaktion, auch in 2 n-Salzsäure ist es erheblich löslich unter teilweisem Verschmieren. Durch Natronlauge wird die farblose Base gefällt, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser und Äthanol als feines Pulver erhalten 50 wird. Sie schmilzt bei 267° unter Dunkel-

färbung. Das Produkt besitzt die folgende Konstitution



65

70

Beispiel 3

3,5 g 4,6-Diamino-2-methylchinolin werden in 35 ccm Nitrobenzol bei etwa 120° gelöst. Nach Zugabe von 3 g Chlorcyanurdiamid (Berichte 32 [1899], S. 695) wird die Temperatur unter Röhren etwa 3 Stunden bei 150° gehalten. Nach dem Erkalten wird mit Äther versetzt, der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit verdünnter Essigsäure ausgekocht und der Auszug ammonikalisch gemacht. Die dadurch ausgefällte rohe Base kann durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser und Äthanol gereinigt werden und erweist sich als 85 identisch mit der in Beispiel 2 beschriebenen Verbindung.

Beispiel 4

N₁, N₂-Di-(2-methyl-4-aminoquinolyl-6)-chlorcyanurdiamid

19 g 4,6-Diamino-2-methylchinolin, gelöst in 150 ccm Eisessig, werden unter Röhren bei Wasserbadtemperatur mit 10 g Cyanurchlorid versetzt. Es bildet sich ein farbloser Brei, 95 der nach etwa 2ständigem Erwärmen abgesaugt und mit heißem Eisessig und Äther gewaschen wird. Das farblose feine Pulver stellt das Dihydrochlorid des N₁, N₂-Di-(2-methyl-4-aminoquinolyl-6)-chlorcyanurdiamids 100 dar, das 2 Mol Essigsäure gebunden enthält, die erst oberhalb 100° abgegeben werden. Es löst sich beim Kochen in Wasser auf; stärkere Lösungen gelatinieren beim Erkalten. Das Salz löst sich auch in Methanol. Es 105 schmilzt nicht bis 300°. Die gallertige Base ist unlöslich in Wasser, löslich in Äthanol. Sie schmilzt nicht bis 360°, färbt sich aber gegen 300° allmählich dunkel. Das Produkt besitzt folgende Konstitution.

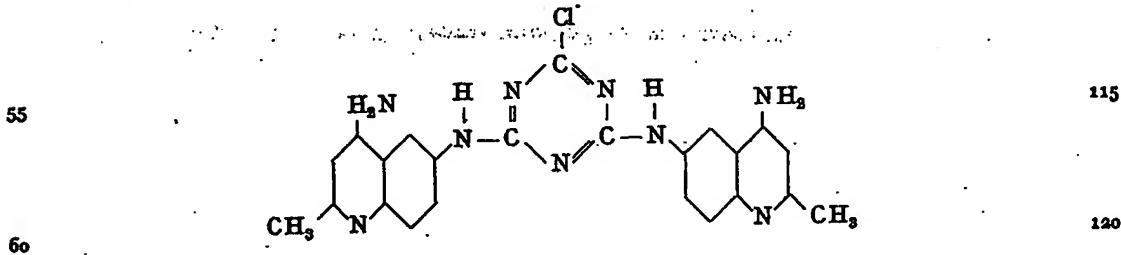
90

95

100

105

110



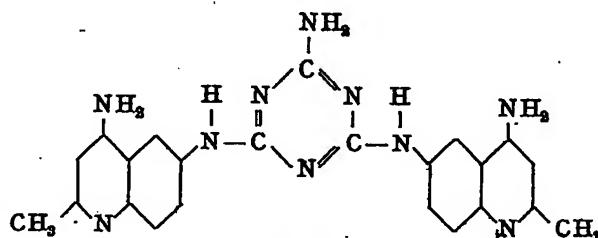
115

120

Beispiel 5

N₁, N₂-Di-(2-methyl-4-aminochinalyl-6)-mellamin
 5 25 g des nach Beispiel 4 erhaltenen Dihydrochlorids werden mit 125 ccm alkoholischem Ammoniak 3 Stunden auf 120 bis 125° erhitzt. Danach wird der Bombeninhalt zur Trockne verdampft, der Rückstand, der offenbar ein salzaures Salz obiger Base darstellt, in viel heißem Wasser gelöst, die Lösung klar filtriert, mit Salzsäure angesäuert und warm mit Natriumchloridlösung versetzt. Dabei scheidet sich das Hydrochlorid der neuen Base als fast farbloses Harz aus, das nach dem Erstarren zerkleinert, abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und zum Schluß mit Aceton ge-

waschen wird. Man erhält es in einer Ausbeute von 18 g. Es löst sich in Wasser fast farblos auf zu einer dickflüssigen Lösung, die schwach sauer reagiert und leicht aussalzbar ist. Die Base bildet eine fast farblose, gallertige Masse, die sehr schwer zu reinigen ist. Sie hat keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich gegen 245° unter Bildung einer schaumigen Masse. Sie kommt in einem Zustand vor, in dem sie in Methanol sehr leicht und in einem in dem sie darin äußerst schwer löslich ist. Beide Zustandsformen können ineinander übergehen. Ähnlich verhält sie sich auch gegen Äthanol. Die wässrig methanolische Lösung der Base bläut Lackmus, reagiert aber nicht alkalisch gegen Phenolphthalein. Das Produkt besitzt die folgende Konstitution



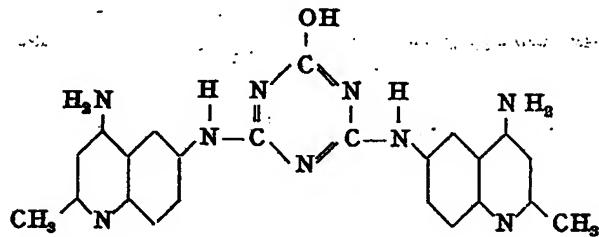
Beispiel 6

35 14 g 4,6-Diamino-2-methylchinolin, gelöst in 50 ccm Nitrobenzol bei etwa 100°, werden unter Rühren mit 3,5 g Aminocyanurdichlorid (Berichte 32 [1899], S. 695) versetzt. Darauf wird die Temperatur auf 150° gesteigert und kurze Zeit gehalten. Nach dem Erkalten wird mit etwas Äther verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Dieser wird in heißer verdünnter Essigsäure gelöst, die Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Natriumchlorid versetzt. Das so erhaltene Salz wird durch nochmaliges Lösen in Wasser, Filtrieren der Lösung und Aussalzen gereinigt. Es stimmt in seinen Eigenschaften und seinem gesamten Verhalten mit der in Beispiel 5 beschriebenen Verbindung überein.

Beispiel 7

Symm-Cyanursäure-di-(2-methyl-4-amino-chinalyl-6)-diamid

50 25 g der in Beispiel 4 beschriebenen Chlorverbindung werden etwa 1/2 Stunde mit 300 ccm 2 n-Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird das gebildete Dihydrochlorid obiger Verbindung abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausbeute 20 g. Es geht beim Erwärmen mit Wasser leicht in Lösung; die Lösung ist dickflüssig. Die farblose Base ist in alkoholisch wässriger Natronlauge löslich, wird jedoch durch viel Wasser wieder gefällt. Mit viel Alkohol geht sie bei langerem Kochen in Lösung. Sie zersetzt sich unter Dunkelfärbung gegen 290°. Das Produkt besitzt die folgende Konstitution



Beispiel 8

N_1, N_2 -Di-(2-methyl-4-aminochinolyl-6)-
 N_3 -diäthylmelamin

5 6 g der Chlorverbindung des Beispiels 4 werden mit 25 ccm Alkohol und 5 g Diäthylamin 3 Stunden auf 120 bis 125° erhitzt. Dann wird der Rohrinhalt zur Trockne verdampft und der Rückstand in heißem, mit 10 etwas Salzsäure angeseuertem Wasser aufgenommen. Die warme Lösung wird mit Natriumchloridlösung versetzt und das dadurch

abgeschiedene salzaure Salz der neuen Base abgesaugt und mit verdünnter Salzsäure und Aceton gewaschen. Das salzaure Salz verflüssigt sich beim Trocknen im Wasserbad unter Wasserverlust und erstarrt später wieder zu einer grauen spröden Masse. Ausbeute 65 5,5 g. Es ist in Wasser gut löslich. Die durch Ammoniak aus der Lösung gefällte farblose Base kann aus Alkohol umkristallisiert werden. Sie schmilzt danach bei 215 70 bis 220°. Das Produkt besitzt die folgende Konstitution.

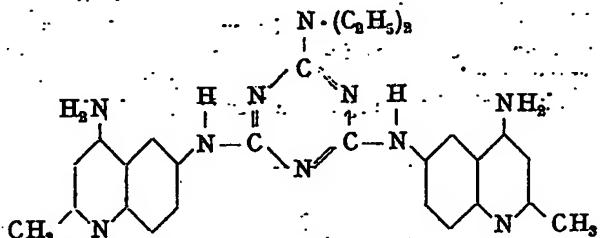
15

 $N \cdot (C_2H_5)_3$

75

20

80



25

Beispiel 9

N_1, N_2 -Di-(2-methyl-4-aminochinolyl-6)-
 $N_3\beta$ -diäthylaminoäthylmelamin

15 15 g der Chlorverbindung des Beispiels 4 werden mit 60 ccm Alkohol und 17 g β -Diäthylaminoäthylamin 3 Stunden auf 125° erhitzt. Der Rohrinhalt wird danach von der Hauptmenge des Alkohols befreit und die verbleibende gallertige Masse in heißem Wasser 30 unter Zusatz von etwas Essigsäure aufgenommen; wobei man eine klare Lösung erhält. Die Lösung wird unter Rühren mit konzentrierter Natronlauge versetzt und die abgeschiedene farblose Base abgesaugt und mit 35 Wasser gewaschen. Sie wird in einer Menge von 15,5 g erhalten. Sie wird in Methanol aufgenommen, worin sie leicht löslich ist; die

Lösung wird durch Filtrieren von der in geringer Menge anwesenden Oxyverbindung des Beispiels 7 befreit und darauf mit alkoholischer Salzsäure angeseuert. Nach vorübergehender Lösung scheidet sich dabei das salzaure Salz der neuen Base als äußerst feines 85 Pulver aus, das nach Ätherzusatz abgesaugt wird. Es ist farblos und löst sich bereits in der Kälte leicht in Wasser auf. Die Lösung läßt sich durch Zusatz von Natriumcarbonatlösung lackmusalkalisch machen, ohne daß 90 Fällung erfolgt. Die wässrig alkoholische Lösung der Base reagiert deutlich alkalisch gegen Phenolphthalein. Die Base ist auch in Äthanol leicht löslich. Sie zersetzt sich langsam gegen 200° unter Schäumen; die Zersetzung beginnt schon bei 170°. Das Produkt 95 besitzt die folgende Konstitution.

100

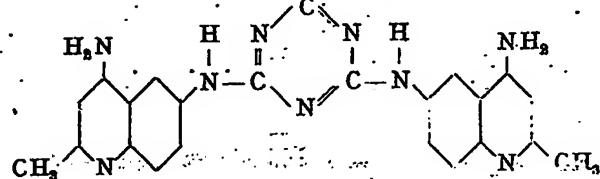
45

 $H - N - CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_3$

105

50

110



55

Beispiel 10

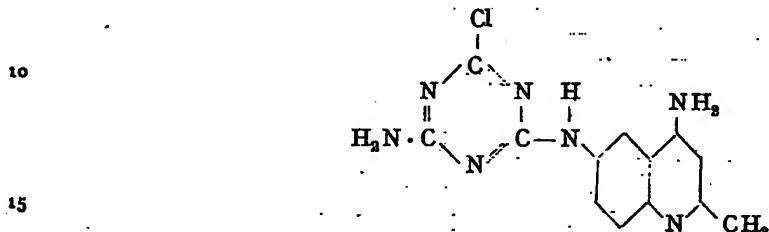
N_1 -(2-Methyl-4-aminochinolyl-6)-diamino-cyanurchlorid

17,5 g 4,6-Diamino-2-methylchinolin, gelöst 60 in 200 ccm Äthanol, werden unter Rühren mit

16,5 g Aminocyanurdichlorid versetzt. Nach 115 2stündigem Erhitzen im Wasserbad wird der gebildete farblose, kristallinische Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Er stellt das Hydrochlorid obiger Base dar und entsteht in einer Menge von 31,5 g. Das 120

Salz ist in Wasser nicht leicht löslich. Die Base, die aus Äthanol umkristallisiert werden kann, zeigt beim Erhitzen bis 300° keine sichtbare Veränderung. Durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf 120° entsteht daraus das in Beispiel 2 beschriebene 2-Me-

thyl-4-aminochinolyl-6-melamin. Beim Erhitzen mit 4,6-Diamino-2-methylchinolin in alkoholischer Lösung auf 120° erhält man in sehr guter Ausbeute die in Beispiel 5 beschriebene Verbindung. Das Produkt besitzt die folgende Konstitution

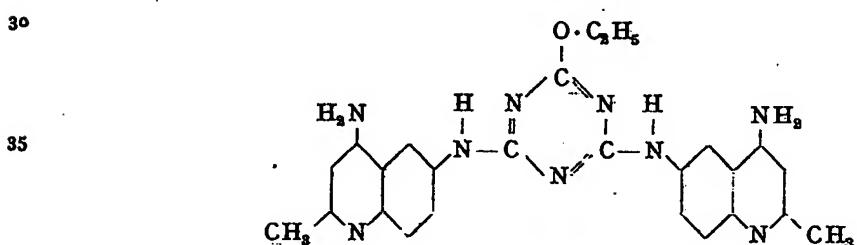


Beispiel 11

- 20 Di-(2-methyl-4-aminochinolyl-6-amino)-cyanursäureäthylester:

11,5 g des in Beispiel 4 beschriebenen, bei 110° im Vakuum getrockneten Dihydrochlorids werden in eine Lösung von 1,4 g Natrium in 70 ccm absolutem Alkohol eingetragen. Nach 25 3ständigem Kochen unter Rückfluß wird der farblose Brei in Eiswasser eingegossen, die farblose Base der oben angegebenen Zu-

sammensetzung abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt etwa 9 g. Die Base ist leicht löslich in Alkohol und scheidet sich bei längerem Stehen in nun mehr in Alkohol schwer löslicher Form aus. Sie beginnt gegen 200° zu sintern und verwandelt sich bei 235° in eine schaumige Masse, die bei weiterem Erhitzen sich schön 85 rot färbt. Das Hydrochlorid ist in Wasser ziemlich leicht löslich. Das Produkt besitzt die folgende Konstitution



Beispiel 12

- N₁, N₂-Di-(2-methyl-4-amino-7-methoxy-
chinolyl-6)-melamin

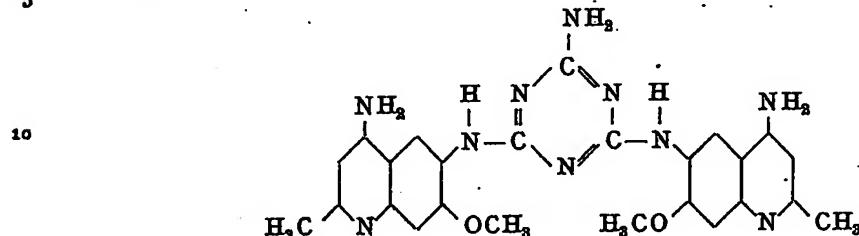
45 Nach dem Verfahren gemäß Patent 591 480 wird aus 1-Amino-3-methoxy-4-acetylaminobenzol mittels der Conrad-Limpachschen Synthese das 4-Oxyacetylaminomethoxychinaldin dargestellt, das offenbar ein Gemisch zweier 50 Isomeren ist, aber nach der Chlorierung die leichte Herausarbeitung des 4-Chlor-6-acetyl-amino-7-methoxychinaldins (nach Umkristallisieren aus Methanol; F. 218°) gestattet, aus dem man dann nach Beispiel 2 des Patents 55 591 480 das 4,6-Diamino-7-methoxy-2-methyl-chinolin erhält. Dieses schmilzt, aus Aceton und wenig Alkohol umkristallisiert, bei 245°, zeigt in verdünnter, schwach saurer Lösung eine bläuliche Fluoreszenz und kuppelt mit 60 Diazoverbindungen (woraus man schließen

darf, daß die Methoxygruppe nicht in der 5-, sondern in der 7-Stellung sich befindet). Eine Lösung von 8,7 g dieser Base in 100 ccm Alkohol wird unter Rühren mit einer Lösung von 3,7 g Cyanurchlorid in 10 ccm 105 Aceton versetzt. Bei 1 stündigem Kochen bildet sich ein farbloser dichter Niederschlag, der durch Verdampfen zur Trockne in einer Menge von 12 g erhalten wird. Er löst sich klar in Wasser mit grüner Fluoreszenz und besteht zur Hauptsache aus N₁, N₂-Di-(2-methyl-4-amino-7-methoxychinolyl-6)-aminocyanurchloriddihydrochlorid. Er wird ohne weitere Reinigung mit 60 ccm alkoholischem Ammoniak 2 Stunden auf 115° erhitzt, worauf zur 115 Trockne verdampft wird. Der Rückstand, ein salzaures Salz der neuen Verbindung, wird in heißem Wasser gelöst, die Lösung klar filtriert, heiß salzsauer gemacht und mit Natriumchloridlösung ausgesalzen. Das so ge- 120

reinigte Salz bildet ein farbloses Pulver, das sich in Wasser beim Erwärmen ziemlich leicht löst. Ausbeute 8 g. Die mit Natronlauge gefällte Base bildet ein gelblichgraues Pulver,

das beim Erhitzen bis 305° außer Dunkelfärbung keine Veränderung zeigt. In heißem Methanol ist sie leicht löslich. Das Produkt besitzt die folgende Formel

5



30

35

15

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Darstellung von Diaminochinolinreste enthaltenden Cyanurverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man Cyamurhalogenid mit primären oder sekundären Py-Bz-Diaminochinolinen, Ammoniak, primären oder sekundären Aminen und Hydroxyl oder Alkoxy austauschen-

den Mitteln in beliebiger Auswahl und 40 Reihenfolge umsetzt, jedoch so, daß mindestens einmal ein Py-Bz-Diaminochinolin zur Einwirkung gelangt oder daß man in den Pyridinkern eines Bz-Aminochinolins, dessen Bz-Aminogruppe durch einen Cy-45 anurst substituiert ist, nach den üblichen Methoden eine Aminogruppe einführt.